

(19) 世界知识产权组织
国际局(43) 国际公布日:
2002年1月31日(31.01.02)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 02/07708 A1(51) 国际分类号⁷: A61K 9/19, 31/715, A61P 35/00

(21) 国际申请号: PCT/CN01/00311

(22) 国际申请日: 2001年2月28日(28.02.01)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
00112407.2 2000年7月19日(19.07.00) CN(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 南京振中生物工程
有限公司(NANJING NEW(NANJING
NEW@HIGH TECHNOLOGY INDUSTRY
DEVELOPING ZONE) [CN/CN]; HIGH
TECHNOLOGY INDUSTRY DEVELOPING ZONE)
[CN/CN]; 中国江苏省南京市浦口高技术开发区,
Jiangsu 210061 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 程培元(CHENG, Peliyuan)
[CN/CN]; 翁静(WENG, Jing) [CN/CN]; 方贻功
(FANG, Yigong) [CN/CN]; HIGH TECHNOLOGY
INDUSTRY DEVELOPING ZONE) [CN/CN]; 中国
江苏省南京市浦口高技术开发区, Jiangsu 210061
(CN)。(74) 代理人: 中科专利商标代理有限责任公司(CHINA
SCIENCE PATENT & TRADEMARK AGENT
LTD); 中国北京市海淀区海淀路80号中科大厦16层,
Beijing 100080 (CN)。(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), 欧亚专利(AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

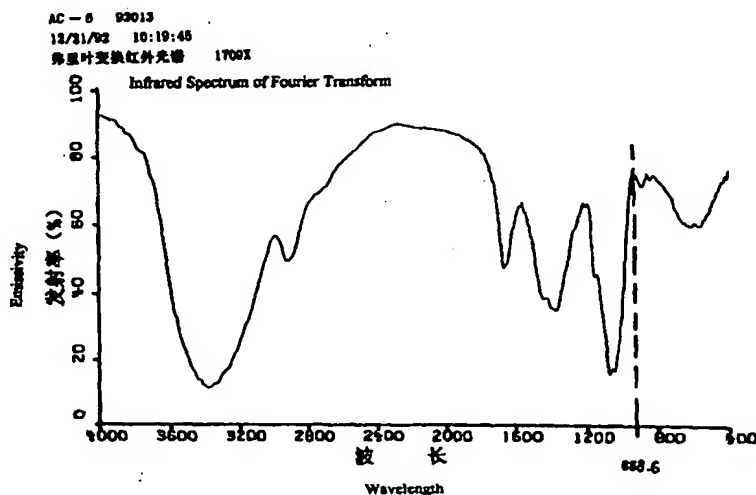
本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期
PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: LYOPHILIZED POWDER OF LENTINAN AND THE PROCESS OF PREPARATION THEREOF

(54) 发明名称: 香菇多糖冻干粉针剂及其制备方法



(57) Abstract: The present invention discloses an antineoplastic sterile lyophilized powder of lentinan and the process of preparation thereof. The lyophilized powder of lentinan is essentially consisted of 0.50-1.40 parts of lentinan and 50-140 parts of excipient for lyophilization, based on weight. It has good stability. It has improved safety as it does not contain dextran which may cause allergic side effect.

[见续页]



(57) 摘要

本发明公开了一种无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂及其制备方法，其基本上由下述重量配比原料组成：香菇多糖0.50～1.40份，冻干赋形剂50～140份。本发明的产品经临床验证疗效确切，制剂稳定性好，并且由于不含可能引起过敏副作用的右旋糖酐，所以临床使用更安全。

香菇多糖冻干粉针剂及其制备方法

本发明是关于一种生物反应调节剂及其制备方法，更特别的是关于一种无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂及其制备方法。

香菇中含蛋白质、杂多糖和香菇多糖等多种成分。香菇多糖(Lentinan)是日本学者千原吴郎从香菇子实体中提取、分离、纯化的一种多糖，其一级结构是以 β -(1-3)葡萄糖为主链， β -(1-6)葡萄糖为侧链的葡聚糖。据文献报道，香菇多糖是一种生物反应调节剂，对多种肿瘤有强的抑制作用，对化学诱癌剂、病毒诱癌剂有预防效果，特别是对于手术后微转移有效，同时具有给药剂量小、副作用小和使用安全等优点。1985年日本厚生省批准香菇多糖作为抗肿瘤新药上市。我国1988年开始进口日本味之素的香菇多糖冻干剂，并用于临床，但日本进口的香菇多糖冻干剂的配方为香菇多糖、右旋糖酐和甘露醇。由于右旋糖酐为发酵产物，作为药用临床上已发现其有过敏性休克导致死亡的案例多起。

在中国专利申请CN-96116294.5中公开了一种香菇多糖注射液及其制备方法，其将香菇多糖溶解在氢氧化钠溶液中，然后加入柠檬酸调节PH值，过滤、消毒得香菇多糖注射液，尽管其可能是有效的，但与本发明的剂型及主要产品的分子量及分子量分布等均不同。

本发明的目的是提供一种不含会产生不良反应的成份的香菇多糖冻干粉针剂。

本发明的目的之二是提供一种制备不含会产生不良反应的成份的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法。

本发明的目的之三是提供一种不含右旋糖酐的香菇多糖冻干粉针剂。

本发明的目的之四是提供一种不含右旋糖酐的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法。

本发明的这些以及其它目的将通过下列详细说明来进一步描述和体现。

在本发明中，无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂基本上由下述重量配比原料组成：香菇多糖0.50~1.40份，冻干赋形剂50~140份。

进一步的，本发明的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂基本上由下述重量配比原料组成：香菇多糖0.70~1.40份，冻干赋形剂70~140份。

在本发明中，无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂也可以基本上由下述重量配比原料组成：香菇多糖0.80~1.20份，冻干赋形剂80~120份。

本发明的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂如有必要也可以加入其它医学上可以接受或混用的添加剂和治疗药物，当然，这些添加剂和治疗药物不能破坏香菇多糖本身的疗效，但绝对不含右旋糖酐。

如有必要，在本发明中还可加入或与其它抗肿瘤药物混用，适宜的抗肿瘤药物和辅剂可以是熊胆粉、红景天、人参、西洋参、冬虫夏草、灵芝和雪莲花等。

在本发明的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂中，所述的冻干赋形剂可以是甘露醇、葡萄糖、蔗糖或乳糖中的一种，较好的冻干赋形剂是甘露醇，如有必要和可能，也可以使用甘露醇、葡萄糖、蔗糖或乳糖中的任意二者或三者的混合物。

本发明的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法，取香菇多糖0.50~1.40重量份，用20~70重量份的0.5~1.0摩尔浓度的碱液溶解完全，然后加酸液中和至PH为6.0~8.0，再与冻干赋形剂50~140重量份混合均匀，过滤除菌，分装入瓶，冻干后，封口等步骤组成。

进一步的，本发明的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法，由取香菇多糖0.70~1.40重量份，用20~60重量份的0.5~1.0摩尔浓度的碱液溶解完全，然后加酸液中和至PH为6.0~8.0，再与冻干赋形剂70~140重量份混合均匀，过滤除菌，分装入瓶，冻干后，封口等步骤组成。

本发明的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法，也可以由取香菇多糖0.80~1.20重量份，用20~80重量份的0.5~1.0摩尔浓度的碱液溶解，然后加酸液中和至PH为6.0~8.0，再与冻干赋形剂40~120重量份混合均匀，过滤除菌，分装入瓶，冻干后，封口等步骤组成。

在本发明的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法中，所用的冻干赋形剂可以是甘露醇、葡萄糖、蔗糖或乳糖中的一种，较好的冻干赋形剂是甘露醇；所用的碱为氢氧化钠，所用的酸为盐酸。

在本发明的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法中，香菇多糖与冻干赋形剂混匀后，过滤除菌，测含量（含量测定采用经典的葱

酮硫酸法)，灌装于安瓿或西林瓶中，冻干，封口或压盖，检漏或轧盖，贴标签，上述封口或压盖以前的各步操作均在无菌条件下进行。

在本发明中，所使用的香菇多糖包括单香菇多糖和多组份香菇多糖，其为现有技术公知的，并可以从市场购得。进一步的，香菇多糖的提取、分离、纯化方法可参考Nature 1965, 222, 687-8和CN-94115876以及其它专利或非专利文献，上述文献在此并入本发明。

本发明的香菇多糖冻干粉针剂手术前使用或化疗前使用，1~2毫克/次，每周两次；或2毫克/次，每周1~2次。用时溶于250毫克生理盐水或葡萄糖液中，静脉滴注。治疗癌性胸腹水患者，腔内注射4~8毫克/次。具体病例应遵医嘱。

本发明的香菇多糖冻干剂经临床验证疗效确切，制剂稳定性极好，并且由于不含可能引起过敏副作用的右旋糖酐，所以临床使用更安全。而且，由于注射用香菇多糖冻干粉针剂不含右旋糖酐，所用含量测定方法无需先进行特殊装置的柱层析分离去右旋糖酐，可以直接采用蒽酮硫酸法，使含量检测更准确、简便。

一、本发明产品的分子量、分子式、化学结构式

1、分子量测定

经高效凝胶渗透色谱，采用普适校正曲线方法测定分子量大多在40~80万之间。

2、碳核磁共振谱（见表1）

表1

C	香菇多糖样品	Lentinan ⁽⁶⁾	解析
1	104.6	104.6	β -D-(1-3) 葡萄糖
2	74.5	74.3	β -D-(1-3) 葡萄糖
3	87.7	87.7	β -D-(1-3) 葡萄糖
4	70.2	70.2	β -D-(1-3) 葡萄糖
5	77.8	77.9	β -D-(1-3) 葡萄糖
6	62.5	62.5	β -D-(1-3) 葡萄糖
1	104.9	104.6	β -D-(1-6) 葡萄糖
6	71.5	71.5	β -D-(1-6) 葡萄糖

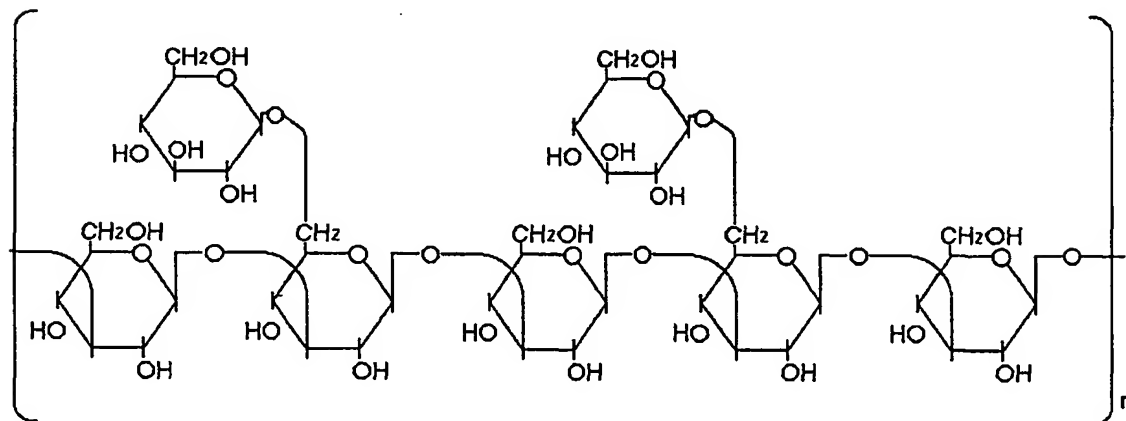
3、红外光谱图（见图1）

4、分子式

经微量元素分析结果表明，分子式为 $(C_6H_{10}O_5)_n$

5、化学结构式

经高碘酸氧化及Smith降解等化学反应结合光谱分析法，香菇多糖的一级结构如下：



二、制剂稳定性考察结果与结论

本发明产品经高温（40℃、60℃、80℃）、高湿（RH92.5%、RH75%、25℃）及光照（4000Lx）等影响因素试验后，外观性状、溶解后澄明度、PH值、含量及无菌检查均符合要求。

本发明产品加速试验（40℃ RH75%）3个月的考察结果，外观性状、溶解后澄明度、PH值、含量、杂质及无菌检查均符合要求。

本发明产品在室温分别留样考察1、3、5、12、18和24个月，经定期取样检查各项项目均符合要求，故本品有效期至少为两年。

在本发明中，所有的原料及辅料等均可以从市场购得，使用的赋形剂除特别指出的外均为注射剂用固体。

以下通过具体实施例来进一步说明本发明，但实施例仅用于说明，并不能限制本发明范围。

在本发明中，若非特指，所有的份、量均为以总重量为基础的重量单位。

例 1

本实施例通过 II 期和 III 期临床试验来证明本发明的香菇多糖冻干剂

有较好的疗效。

一、II期临床试验：

临床试验由国家指定医疗单位采取双盲、随机方法进行二期临床试验，对各类癌症患者240例采用联合化疗加安慰剂（冻干粉针剂）作为对照组以及联合化疗加香菇多糖作为试验组的试验结果表明，试验组108例，CR+PR 67例，总有效率62%，对照组104例，CR+PR 44例，总有效率43.2%，两者相比， $P < 0.01$ ，其中胃癌试验组总有效率56.6%，对照组19.4%， $P < 0.01$ ，非小细胞肺癌试验组总有效率33.3%，对照组11.5%， $P < 0.05$ 。试验组治疗前后淋巴细胞转化率，NK细胞活性和T₄/T₈比值均显著高于对照治疗前后的变化， $P < 0.01$ 。初步试用香菇多糖治疗癌性胸腹水的有效率（13/17）76.5%的结果与国外文献报道近似。

二、III期临床试验

在中华医学会组织领导下，由中山医科大学肿瘤医院作为负责单位，全国40余家医院参加了三期临床，进一步考察了香菇多糖临床疗效及不良反应，完成可评价指标病列1106例，包括全身用药1047例和胸腹水59病例。

1、并用化疗试验组（565例）总有效率41.1%，对照组（301例）25.2%，两组有显著性差异（ $P < 0.01$ ），其中胃癌、NSCLC（非小细胞肺癌）的总有效率试验明显高于对照组（ $P < 0.01$ ）。NSCLC的化疗增效作用在此之前未见临床报道日本味之素公司同类产品有此作用。

2、胸腹水：共59例，总有效率52.5%。

3、本试验同时观察了患者细胞免疫功能的变化，结果显示试验三项指标（NK细胞活性T₃ T₄/8）均明显高于对照组，在各主要病种均显示了香菇多糖提高细胞免疫功能的价值。

4、活动状态（PS）

全组1647例，并用化疗试验组（565例）治疗后28.5%病人PS有改善（治疗后比治疗前有显著性差异 $P < 0.01$ ），而对照组仅6.6%的病人有改善（治疗后比治疗前无差异 $P > 0.05$ ），试验组与对照组比较有显著差异（ $P < 0.01$ ）。

5、减轻化、放疗毒副反应

并用化疗、术后并用化疗：血WBC、 P_t 下降发生率，试验组明显低于对照组（ $P < 0.01$ ），胃肠毒性、肝功能损害试验组亦低于对照组

($P < 0.01$)，恶心呕吐的发生率试验组明显低于对照组 ($P < 0.01$)。在此之前未见临床报道日本味之素公司同类产品有此作用。

6、不良反应

在所有全身应用香菇多糖的1121例病人中有2例出现颜面潮红，1例胸闷，共计3例，占0.27%，减慢滴注速度或停药后短期内恢复。日本香菇多糖Lentinan II、III期临床试验计469例，不良反应发生32例，占6.8%。

实施例2：

取注射用香菇多糖原料2.00克（纯度98%），加60毫升 1M的氢氧化钠溶液，让其自然溶胀，然后搅拌使其完全溶解，加少量注射用水稀释，搅匀，加1M盐酸中和至PH为6.8~7.0，加市售20%甘露醇注射液1000毫升，搅拌均匀，除菌过滤，测含量（含量测定采用经典的蒽酮硫酸法），加注射用水至药液浓度为每2毫升溶液含香菇多糖1毫克，分装为2毫升/瓶，进行冷冻干燥，出箱、封口、检漏、目检和贴标签即为成品。

实施例3：

取注射用香菇多糖3克，在搅拌下分次逐渐溶于100毫升0.8M氢氧化钠溶液中，并使其完全溶解，然后慢慢加入0.8M盐酸中和，至PH为7.0~7.2。取市售注射用甘露醇300克，加1600毫升注射用水加热溶解，加0.1% W/V注射用活性炭于85℃加热15分钟，冷却至60℃时用3号砂芯滤棒过滤，滤液中加入香菇多糖溶液，然后用滤膜进行除菌过滤，测含量，加注射用水至药液浓度为每2毫升溶液含香菇多糖1.5毫克，灌封于安瓿中，每瓶2毫升至冻干箱中进行冻干，出箱后封口，检漏，贴标签即得。

实施例4：

取注射用香菇多糖原料（市售）4.00克（纯度98%），加120毫升1M的氢氧化钠溶液，让其自然溶胀，搅拌溶解，加少量注射用水稀释，搅匀，加1M盐酸中和至PH为6.8~7.0，加注射用甘露醇400克，加注射用水至总体积为3200毫升，搅拌均匀，除菌过滤，测含量，加注射用水至药液浓度为每2毫升溶液含香菇多糖2毫克，分装为2毫升/瓶，进行冷冻干燥，出箱，封口，检漏，目检，贴标签。

实施例5

取注射用香菇多糖原料2.00克（纯度98%），加50毫升 1M的氢氧化

钠溶液，让其自然溶胀，搅拌溶解，加适量注射用水稀释，搅匀，加1M盐酸中和至PH6.8~7.0，加注射用葡萄糖200克，加注射用水1600毫升，搅拌均匀，除菌过滤，测含量，加注射用水至药液浓度为每2毫升溶液含香菇多糖2毫克，分装，2毫升/瓶，进行冷冻干燥，出箱，封口，检漏，目检，贴标签。

实施例6：

取注射用香菇多糖原料2.00克（纯度98%），加60毫升 1M的氢氧化钠溶液，让其自然溶胀，搅拌完全溶解，加适量注射用水稀释，搅匀，加1M盐酸中和至PH6.8~7.0，加注射用乳糖200克，加注射用水3200毫升，搅拌均匀，除菌过滤，测含量，加注射用水至药液浓度为每2毫升溶液含香菇多糖1毫克，分装，2毫升/瓶，进行冷冻干燥，出箱，封口，检漏，目检，贴标签。

实施例7：

取注射用香菇多糖原料6.00克（纯度98%），加180毫升 1M的氢氧化钠溶液，让其自然溶胀，搅拌溶解，加少量注射用水稀释，搅匀，加1M盐酸中和，至PH6.8~7.0，加注射用甘露醇400克，加注射用水3200毫升，搅拌均匀，除菌过滤，测含量，加注射用水至药液浓度为每2毫升溶液含香菇多糖3毫克，分装，2毫升/瓶，进行冷冻干燥，出箱，封口，检漏，目检，贴标签。

实施例8：

取注射用香菇多糖原料6.00克（纯度98%），加180毫升 1M的氢氧化钠溶液，让其自然溶胀，搅拌溶解，加少量注射用水稀释，搅匀，加1M盐酸中和，至PH为6.8~7.0，加注射用葡萄糖400克，加注射用水3200毫升，搅拌均匀，除菌过滤，测含量，加注射用水至药液浓度为每2毫升溶液含香菇多糖3毫克，分装，2毫升/瓶，进行冷冻干燥，出箱，封口，检漏，目检，贴标签。

实施例9：

取注射用香菇多糖原料8.00克（纯度98%），加240毫升 1M的氢氧化钠溶液，让其自然溶胀，搅拌溶解，加少量注射用水稀释，搅匀，加1M盐酸中和，至PH为6.8~7.0，加注射用蔗糖400克，加注射用水3200毫升，搅拌均匀，除菌过滤，测含量，加注射用水至药液浓度为每2毫升溶液含香菇多糖4毫克，分装，2毫升/瓶，进行冷冻干燥，出箱，封口，检

漏，目检，贴标签。

实施例10：

取注射用香菇多糖原料8.00克（纯度98%），加240毫升 1M的氢氧化钠溶液，让其自然溶胀，搅拌溶解，加少量注射用水稀释，搅匀，加1M盐酸中和，至PH6.8~7.0，加注射用葡萄糖400克，加注射用水3100毫升，搅拌均匀，除菌过滤，测含量，加注射用水至药液浓度为每2毫升溶液含香菇多糖4毫克，分装，2毫升/瓶，进行冷冻干燥，出箱，封口，检漏，目检，贴标签。

实施例11：

取注射用香菇多糖原料8.0克（纯度98%），加240毫升 1M的氢氧化钠溶液，让其自然溶胀，搅拌溶解，加少量注射用水稀释，搅匀，加1M盐酸中和，至PH6.8~7.0，加注射用乳糖400克，加注射用水3100毫升，搅拌均匀，除菌过滤，测含量，加注射用水至药液浓度为每2毫升溶液含香菇多糖4毫克，分装，2毫升/瓶，进行冷冻干燥，出箱，封口，检漏，目检，贴标签。

实施例12

除采用注射用香菇多糖8.0克（纯度98%）、加240毫升0.8M氢氧化钠溶液、加盐酸调PH为6.0~6.2，加注射用甘露醇400克，加注射用水3100毫升之外，其余同实施例11。

实施例13

除采用注射用香菇多糖4.0克（纯度98%）、加200毫升0.8M氢氧化钠溶液、加盐酸调PH为6.3~6.4，加注射用乳糖200克，加注射用水3100毫升之外，其余同实施例5。

实施例14

除采用注射用香菇多糖4.0克（纯度98%）、加50毫升0.8M氢氧化钠溶液、加盐酸调PH为6.5~6.6，加注射用蔗糖200克，加注射用水3100毫升之外，其余同实施例4。

实施例15

除采用注射用香菇多糖1.0克（纯度98%）、加50毫升0.8M氢氧化钠溶液、加盐酸调PH为6.0~6.2，加注射用甘露醇200克，加注射用水3100毫升，药液浓度0.5毫克/每2毫升之外，其余同实施例4。

实施例16

除采用注射用香菇多糖1.0克（纯度98%）、加50毫升1M氢氧化钠溶液、加盐酸调PH为7.0~7.2，加注射用葡萄糖200克，加注射用水3200毫升之外；其余同实施例15。

实施例17

除采用香菇多糖1.0克（纯度98%）、加50毫升0.8M氢氧化钠溶液、加盐酸调PH为7.4~7.6，加注射用蔗糖200克，加注射用水3200毫升之外，其余同实施例15。

实施例18

除采用香菇多糖1.0克（纯度98%）、加50毫升0.8M氢氧化钠溶液、加柠檬酸调PH为7.6~7.8，加注射用乳糖200克，加注射用水3200毫升之外，其余同实施例15。

实施例19

除采用香菇多糖2.0克（纯度98%）、加60毫升0.8M氢氧化钠溶液、加盐酸调PH为7.8~8.0，加注射用甘露醇200克，加注射用水3100毫升之外，其余同实施例6。

实施例20

除采用香菇多糖2.0克（纯度98%）、加50毫升1.0M氢氧化钠溶液、加盐酸调PH为7.8~8.0，加注射用葡萄糖100克，加注射用甘露醇100克，加注射用水3100毫升之外，其余同实施例6。

实施例21

除采用香菇多糖2.0克（纯度98%）、加100毫升1.0M氢氧化钠溶液、加盐酸调PH为7.0~7.1，加注射用乳糖100克，加注射用甘露醇100克，加注射用水3000毫升之外，其余同实施例6。

在本发明中，实施例仅用于说明，但并不能限制本发明的权利要求范围，任何改进和改变均应理解在本发明的范围内，受本发明的权利要求的限制。

权 利 要 求 书

1、一种无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂，其特征在于其基本上由下述重量配比原料组成：香菇多糖0.50~1.40份，冻干赋形剂50~140份。

2、如权利要求1所述的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂，其特征在于其基本上由下述重量配比原料组成：香菇多糖0.70~1.40份，冻干赋形剂70~140份。

3、如权利要求1所述的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂，其特征在于其基本上由下述重量配比原料组成：香菇多糖0.80~1.20份，冻干赋形剂80~120份。

4、如权利要求1~3所述的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂，其特征在于其不含右旋糖酐。

5、如权利要求1~3所述的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂，其特征在于冻干赋形剂可以是甘露醇、葡萄糖、蔗糖或乳糖中的一种。

6、如权利要求1~3所述抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂，其特征在于冻干赋形剂是甘露醇。

7、一种无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法，其特征在于取香菇多糖0.50~1.40重量份，用20~70重量份的0.5~1.0摩尔浓度的碱液溶解，然后加酸液中和至PH为6.0~8.0，再与冻干赋形剂50~140重量份混合均匀，过滤除菌，分装入瓶，冻干后，封口。

8、如权利要求7所述的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法，其特征在于取香菇多糖0.70~1.40重量份，用20~60重量份的0.5~1.0摩尔浓度的碱液溶解，然后加酸液中和至PH为6.0~8.0，再与冻干赋形剂70~140重量份混合均匀，过滤除菌，分装入瓶，冻干后，封口。

9、如权利要求7所述的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法，其特征在于取香菇多糖0.80~1.20重量份，用20~80重量份的0.5~1.0摩尔浓度的碱液溶解，然后加酸液中和至PH为6.0~8.0，再与冻干赋形剂40~120重量份混合均匀，过滤除菌，分装入瓶，冻干后，封口。

10、如权利要求7所述的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法，其特征在于所述的冻干赋形剂可以是甘露醇、葡萄糖、蔗糖或乳糖

中的一种。

11、如权利要求7所述的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法，其特征在于所述的冻干赋形剂是甘露醇。

12、如权利要求7～9所述的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法，其特征在于所述的碱为氢氧化钠。

13、如权利要求7～9所述的无菌抗肿瘤的香菇多糖冻干粉针剂的制备方法，其特征在于所述的酸为盐酸。

1/1

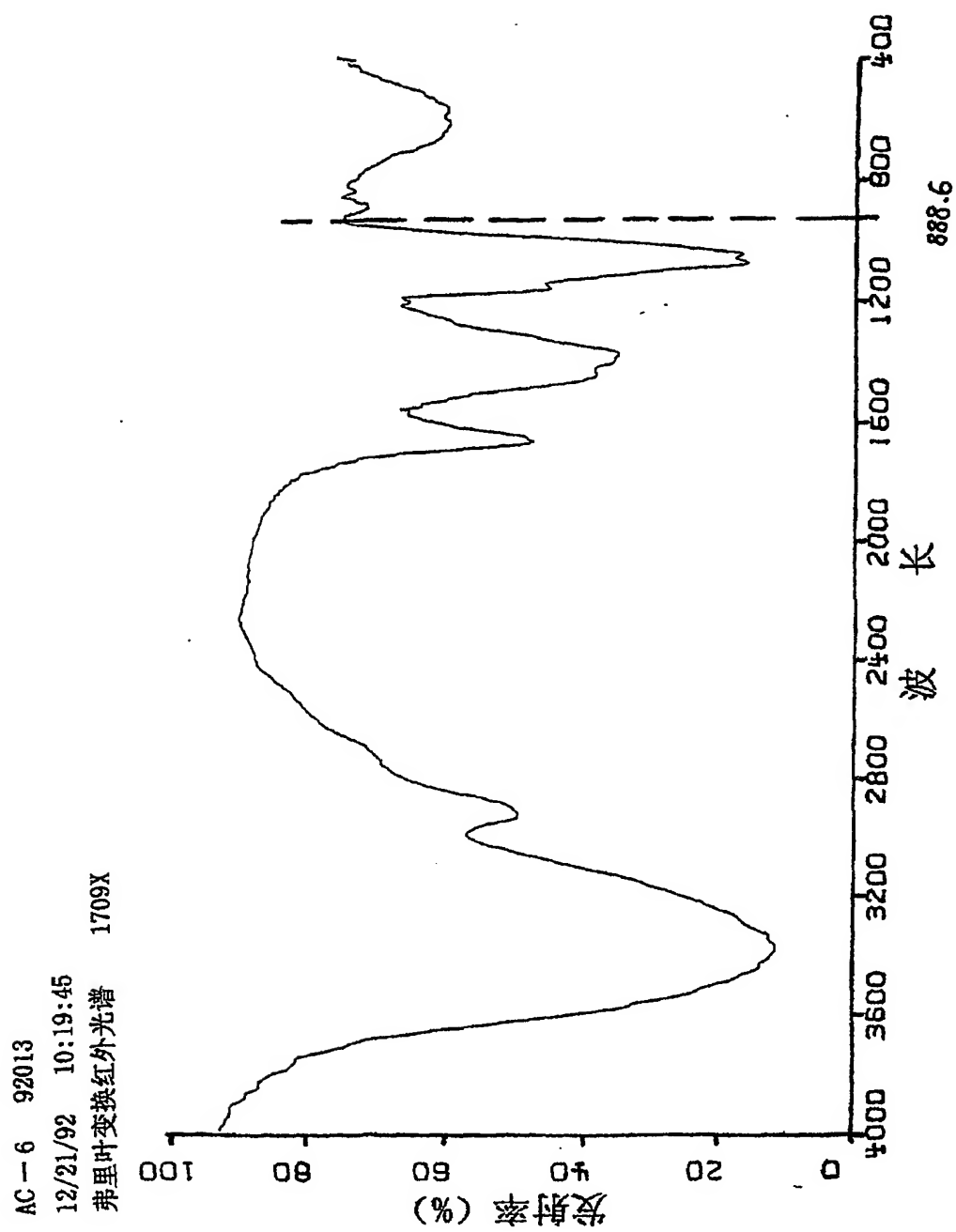


图 1

替换页 (细则第26条)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN01/00311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7): A61K 9/19, 31/715, A61P 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(7): A61K 9, A61K 31

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Patent Documentation

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, CAPLUS, CNPAT (Jintinan , lyophilize , powder)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Collection of New Variety of Medicin (Pharmaceutical policy office of Ministry of Health, P.R.China) P 418-419, Dec. 1998,	1-13
A	CN1076112A (Guo, Ruming et al.) 15. Sep. 1993 (15.09.93), Whole	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26.9 月 2001 (26.09.01)

Date of mailing of the international search report
01 NOV 2001 (01.11.01)

Name and mailing address of the ISA/CN
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

CAO, Jinyan

Telephone No. 86-10-62093028



Best Available Copy

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN01/00311

A. 主题的分类

IPC(7): A61K 9/19, 31/715, A61P 35/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC(7): A61K 9/19, 31/715

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI, CAPLUS, CNPAT (香菇多糖, 冻干, 粉末)

C. 相关文件

类型*

引用文件, 必要时, 指明相关段落

相关的权利要求编号

A	新药品种资料汇编, 中华人民共和国卫生部药政局编, 1997 年册 第 418 — 419 页, 12 月, 1998	1 — 13
A	CN1076112A (郭如明 等) 15.9 月 1993 (15.09.93), 全文	1 — 13

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在审的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

26.9 月 2001 (26.09.01)

国际检索报告邮寄日期

01 11月 2001 (01.11.01)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

受权官员

曹津燕



电话号码: 86-10-62093028